



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113646067 B

(45) 授权公告日 2024.03.12

(21) 申请号 202080025995.0

B01D 69/10 (2006.01)

(22) 申请日 2020.03.27

B01D 69/12 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

B01D 71/40 (2006.01)

申请公布号 CN 113646067 A

B01D 71/68 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.11.12

D06M 101/30 (2006.01)

(30) 优先权数据

D01F 6/76 (2006.01)

2019-065206 2019.03.29 JP

D06M 15/263 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2021.09.29

CN 105209162 A, 2015.12.30

(86) PCT国际申请的申请数据

JP 2005329128 A, 2005.12.02

PCT/JP2020/013889 2020.03.27

JP 2008194647 A, 2008.08.28

(87) PCT国际申请的公布数据

CA 2241059 A1, 1997.07.03

W02020/203716 JA 2020.10.08

JP 2005334377 A, 2005.12.08

(73) 专利权人 旭化成医疗株式会社

US 2017266626 A1, 2017.09.21

地址 日本东京都

JP 2017148737 A, 2017.08.31

(72) 发明人 高园康隼 小室雅廉

WO 2014199871 A1, 2014.12.18

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

CN 109475677 A, 2019.03.15

务所(普通合伙) 11277

JP H0938473 A, 1997.02.10

专利代理师 刘新宇 李茂家

CN 201189450 Y, 2009.02.04

(51) Int. Cl.

JP H10151196 A, 1998.06.09

B01D 69/02 (2006.01)

CN 108686276 A, 2018.10.23

B01D 69/08 (2006.01)

JP 2001038170 A, 2001.02.13

审查员 祝海燕

权利要求书2页 说明书22页

(54) 发明名称

多孔膜

(57) 摘要

本发明的课题在于,提供在制造多孔膜时膜彼此粘着的现象(膜粘连)得以降低的多孔膜。前述课题可通过下述多孔膜来解决,所述多孔膜包含疏水性高分子和亲水性高分子,利用飞行时间型二次离子质谱分析法(TOF-SIMS)对前述多孔膜的表面进行测定时的、源自前述亲水性高分子的离子的计数相对于源自前述疏水性高分子的离子的计数之比的平均值T为 $1.0 \leq T$ 。

1. 一种用于去除病毒的多孔膜,其包含疏水性高分子和亲水性高分子,利用飞行时间型二次离子质谱分析法(TOF-SIMS)对所述多孔膜的表面进行测定时的、源自所述亲水性高分子的离子的计数相对于源自所述疏水性高分子的离子的计数之比的平均值T为 $1.0 \leq T$,

其中,源自所述疏水性高分子的离子为 C_6H_4O ($m/z=92$),

源自所述亲水性高分子的离子为 $C_4H_5O_2$ ($m/z=85$),

所述亲水性高分子为甲基丙烯酸酯系高分子,

所述疏水性高分子为聚砜系高分子,

所述亲水性高分子被涂覆于包含所述疏水性高分子的基材膜。

2. 根据权利要求1所述的多孔膜,其中,所述疏水性高分子是指在高分子的薄膜上使下述PBS发生接触时的接触角超过90度的高分子,所述亲水性高分子是指在高分子的薄膜上使下述PBS发生接触时的接触角成为90度以下的高分子,所述PBS为使日水制药公司销售的Dulbecco PBS(-)粉末“NISSUI”9.6g溶解于水并将总量制成1L而得到的产物。

3. 根据权利要求1所述的多孔膜,其中,所述平均值T为 $1.0 \leq T \leq 7.0$ 。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述的多孔膜,其中,所述亲水性高分子为非水溶性的亲水性高分子,所述非水溶性是指:使用以有效膜面积达到 $3cm^2$ 的方式组装的膜组件,通过2.0bar的恒压死端过滤而过滤100mL的25℃纯水时,溶出率为0.1%以下。

5. 根据权利要求1~3中任一项所述的多孔膜,其中,所述亲水性高分子为电中性,所述电中性是指分子内不具有电荷或者分子内的阳离子与阴离子为等量。

6. 根据权利要求1所述的多孔膜,其中,所述甲基丙烯酸酯系高分子为聚甲基丙烯酸羟甲基酯。

7. 根据权利要求1所述的多孔膜,其中,所述聚砜系高分子为聚醚砜。

8. 根据权利要求1~3中任一项所述的多孔膜,其泡点为1.4~2.0MPa。

9. 根据权利要求1~3中任一项所述的多孔膜,其中,纯水的透水量为 $150 \sim 500L/hr \cdot m^2 \cdot bar$ 。

10. 根据权利要求1~3中任一项所述的多孔膜,所述多孔膜为平膜或中空纤维膜。

11. 根据权利要求1~3中任一项所述的多孔膜,其中,病毒的对数去除率(LRV)为4以上。

12. 根据权利要求1~3中任一项所述的多孔膜,其中,所述亲水性高分子的含量相对于所述疏水性高分子为5~20重量%。

13. 一种用于去除病毒的、包含疏水性高分子和亲水性高分子的多孔膜的制造方法,其包括以下工序:

亲水化工序,将包含疏水性高分子的基材膜用亲水性高分子进行亲水化,得到经亲水化的多孔膜;以及

调节工序,以如下方式对经亲水化的多孔膜进行处理,

利用飞行时间型二次离子质谱分析法(TOF-SIMS)对多孔膜的表面进行测定时的、源自所述亲水性高分子的离子的计数相对于源自所述疏水性高分子的离子的计数之比的平均值T达到 $1.0 \leq T$,

其中,源自所述疏水性高分子的离子为 C_6H_4O ($m/z=92$),

源自所述亲水性高分子的离子为 $C_4H_5O_2$ ($m/z=85$),
所述亲水性高分子为甲基丙烯酸酯系高分子,
所述疏水性高分子为聚砜系高分子,
所述亲水性高分子被涂覆于包含所述疏水性高分子的基材膜,
所述调节工序包括:对所述经亲水化的多孔膜进行清洗和/或高压热水处理。

14. 一种降低对包含疏水性高分子的基材膜进行亲水化后的膜粘连的方法,其包括以下工序:

亲水化工序,将包含疏水性高分子的基材膜用亲水性高分子进行亲水化,得到经亲水化的多孔膜;以及

调节工序,以如下方式对经亲水化的多孔膜进行处理,

利用飞行时间型二次离子质谱分析法(TOF-SIMS)对多孔膜的表面进行测定时的、源自所述亲水性高分子的离子的计数相对于源自所述疏水性高分子的离子的计数之比的平均值 T 达到 $1.0 \leq T$,

其中,源自所述疏水性高分子的离子为 C_6H_4O ($m/z=92$),

源自所述亲水性高分子的离子为 $C_4H_5O_2$ ($m/z=85$),

所述亲水性高分子为甲基丙烯酸酯系高分子,

所述疏水性高分子为聚砜系高分子,

所述亲水性高分子被涂覆于包含所述疏水性高分子的基材膜,

所述调节工序包括:对所述经亲水化的多孔膜进行清洗和/或高压热水处理,

所述多孔膜是用于去除病毒的膜。

15. 根据权利要求13或14所述的方法,其中,所述高压热水处理为 120°C 以上处理1小时以上。

16. 根据权利要求13或14所述的方法,其中, T 为 $1.0 \leq T \leq 7.0$ 。

17. 根据权利要求13或14所述的方法,其中,所述亲水化工序包括:使所述基材膜成束并进行亲水化处理的工序。

多孔膜

技术领域

[0001] 本发明涉及多孔膜、多孔膜的制造方法和膜粘连的降低方法。

背景技术

[0002] 近年来,由于副作用少且治疗效果高,使用血浆分级制剂和生物药品作为药品的治疗逐渐普及。但是,由于血浆分级制剂来源于人血、生物药品来源于动物细胞,因此,存在病毒等病原性物质混入至药品中的风险。

[0003] 为了防止病毒混入至药品中,必须进行病毒的去除或灭活。作为病毒的去除或灭活方法,可列举出加热处理、光学处理和化学药品处理等。从蛋白质的变性、病毒的灭活效率和化学药品的混入等问题出发,不局限于病毒的热性质和化学性质而对所有病毒有效的膜过滤方法备受关注。

[0004] 作为应去除或灭活的病毒,可列举出直径25~30nm的脊髓灰质炎病毒、属于最小病毒的直径18~24nm的细小病毒,对于较大的病毒而言,可列举出直径80~100nm的HIV病毒。近年来,尤其是对于去除细小病毒等小病毒的需求提高。

[0005] 对病毒去除膜要求的第一性能是安全性。作为安全性,可列举出不会向血浆分级制剂和生物药品中混入病毒等病原性物质的安全性、以及不会混入来自病毒去除膜的溶出物等异物的安全性。

[0006] 作为不混入病毒等病原性物质的安全性,重要的是利用病毒去除膜来充分去除病毒。非专利文献1中,小鼠微小病毒、猪细小病毒的目标清除率(LRV)为4。

[0007] 此外,作为不混入溶出物等异物的安全性,重要的是不从病毒去除膜产生溶出物。

[0008] 对病毒去除膜要求的第二性能是生产率。生产率是指高效地回收5nm尺寸的白蛋白和10nm尺寸的球蛋白等蛋白质。

[0009] 专利文献1公开了一种病毒去除方法,其使用了含有疏水性高分子和非水溶性高分子的多孔膜。

[0010] 专利文献2公开了一种病毒去除膜,其中,对于通过热激发相分离法而制膜的包含聚偏二氟乙烯(PVDF)的膜,利用接枝聚合法对表面进行了亲水化。

[0011] 现有技术文献

[0012] 专利文献

[0013] 专利文献1:国际公开第2016/031834号

[0014] 专利文献2:国际公开第2004/035180号

[0015] 非专利文献1:PDA Journal of GMP and Validation in Japan,Vol.7,No.1, p.44(2005)

发明内容

[0016] 发明要解决的问题

[0017] 本发明要解决的问题在于,提供在制造多孔膜时膜彼此粘着的现象(本说明书中

称为“膜粘连”)得以降低的多孔膜。此外,其它课题在于,提供降低在制造多孔膜时产生的膜粘连的方法。进而,作为本发明的课题,还可列举出提供在制造多孔中空纤维膜时产生的膜粘连(以下有时将多孔中空纤维膜中的膜粘连称为“纤维粘连”)得以降低的多孔中空纤维膜,提供降低在制造多孔中空纤维膜时产生的膜粘连的方法。

[0018] 用于解决问题的方案

[0019] 本发明人发现如下问题点:通过专利文献1中公开的方法来制造多孔膜时,尤其在通过涂覆而使多孔膜发生亲水化后,会产生膜彼此粘着的膜粘连。本发明人率先注意到:使用膜来制造膜组件时,若发生膜彼此的膜粘连,则在其制造工序中出现将膜彼此撕扯的操作,不仅膜组件的制造效率变差,还会因撕扯操作而损伤膜,其结果,存在使其性能降低的风险。尤其是发现:多孔膜为中空纤维膜时,在使多孔中空纤维膜成束并进行的多孔中空纤维膜的基于涂覆的亲水化后,发生多孔中空纤维膜彼此粘着的膜粘连,该问题变得显著。像这样,本发明人发现对于多孔膜而言以往未知的降低亲水化后的膜粘连的发生这一新课题,为了解决该课题而反复深入研究,结果发现:通过采用以下所示的特定构成,能够获得膜粘连得以降低的多孔膜,从而完成了本发明。

[0020] 即,作为本发明,可列举出以下方案。

[0021] (1)一种多孔膜,其包含疏水性高分子和亲水性高分子,

[0022] 利用飞行时间型二次离子质谱分析法(TOF-SIMS)对前述多孔膜的表面进行测定时的、源自前述亲水性高分子的离子的计数相对于源自前述疏水性高分子的离子的计数之比的平均值T为 $1.0 \leq T$ 。

[0023] (2)根据前述(1)所述的多孔膜,其中,源自前述疏水性高分子的离子为 C_6H_4O ($m/z = 92$)。

[0024] (3)根据前述(1)或(2)所述的多孔膜,其中,源自前述亲水性高分子的离子为 $C_4H_5O_2$ ($m/z = 85$)。

[0025] (4)根据前述(1)~(3)中任一项所述的多孔膜,其中,前述亲水性高分子为非水溶性的亲水性高分子。

[0026] (5)根据前述(1)~(4)中任一项所述的多孔膜,其中,前述亲水性高分子为电中性。

[0027] (6)根据前述(1)~(5)中任一项所述的多孔膜,其中,前述亲水性高分子为甲基丙烯酸酯系高分子。

[0028] (7)根据前述(6)所述的多孔膜,其中,前述甲基丙烯酸酯系高分子为聚甲基丙烯酸羟基乙酯。

[0029] (8)根据前述(1)~(7)中任一项所述的多孔膜,其中,前述疏水性高分子为聚砜系高分子。

[0030] (9)根据前述(8)所述的多孔膜,其中,前述聚砜系高分子为聚醚砜。

[0031] (10)根据前述(1)~(9)中任一项所述的多孔膜,其泡点为 $1.4 \sim 2.0$ MPa。

[0032] (11)根据前述(1)~(10)中任一项所述的多孔膜,其中,纯水的透水量为 $150 \sim 500$ L/hr \cdot m² \cdot bar。

[0033] (12)根据前述(1)~(11)中任一项所述的多孔膜,其用于去除病毒。

[0034] (13)根据前述(1)~(12)中任一项所述的多孔膜,其中,病毒的对数去除率(LRV)

为4以上。

[0035] (14)根据前述(1)~(13)中任一项所述的多孔膜,其中,前述亲水性高分子被涂覆于包含前述疏水性高分子的基材膜。

[0036] (15)根据前述(1)~(14)中任一项所述的多孔膜,其中,前述亲水性高分子的含量相对于前述疏水性高分子为5~20重量%。

[0037] (16)一种包含疏水性高分子和亲水性高分子的多孔膜的制造方法,其包括以下的工序:

[0038] 亲水化工序,将包含疏水性高分子的基材膜用亲水性高分子进行亲水化,得到经亲水化的多孔膜;以及

[0039] 调节工序,以如下方式对经亲水化的多孔膜进行处理,

[0040] 利用飞行时间型二次离子质谱分析法(TOF-SIMS)对多孔膜的表面进行测定时的、源自前述亲水性高分子的离子的计数相对于源自前述疏水性高分子的离子的计数之比的平均值T达到 $1.0 \leq T$ 。

[0041] (17)一种降低对包含疏水性高分子的基材膜进行亲水化后的膜粘连的方法,其包括以下工序:

[0042] 亲水化工序,将包含疏水性高分子的基材膜用亲水性高分子进行亲水化,得到经亲水化的多孔膜;以及

[0043] 调节工序,以如下方式对经亲水化的多孔膜进行处理,

[0044] 利用飞行时间型二次离子质谱分析法(TOF-SIMS)对多孔膜的表面进行测定时的、源自前述亲水性高分子的离子的计数相对于源自前述疏水性高分子的离子的计数之比的平均值T达到 $1.0 \leq T$ 。

[0045] (18)根据前述(16)或(17)所述的方法,其中,前述调节工序包括:对前述经亲水化的多孔膜进行清洗和/或高压热水处理。

[0046] (19)根据前述(16)~(18)中任一项所述的方法,其中,前述亲水化工序包括:使前述基材膜成束并进行亲水化处理的工序。

[0047] (20)根据前述(1)~(15)中任一项所述的多孔膜,其至少在膜的过滤下游部位具有致密层,

[0048] 所述多孔膜具有细孔的平均孔径从过滤下游部位朝着过滤上游部位变大的倾斜型非对称结构,并且

[0049] 从致密层向粗大层倾斜的平均孔径的倾斜指数为0.5~12.0。

[0050] (21)根据前述(20)所述的多孔膜,其中,前述致密层中的10nm以下的孔的存在比例为8.0%以下。

[0051] (22)根据前述(20)或(21)的所述的多孔膜,其中,前述致密层中的孔径的标准偏差/平均孔径的值为0.85以下。

[0052] (23)根据前述(20)~(22)中任一项所述的多孔膜,其中,前述致密层中的超过10nm且为20nm以下的孔的存在比例为20.0%以上且35.0%以下。

[0053] (24)根据前述(20)~(23)中任一项所述的多孔膜,其中,前述致密层中的空隙率为30.0%以上且45.0%以下。

[0054] (25)根据前述(20)~(24)中任一项所述的多孔膜,其中,前述致密层的厚度为1~

8 μm 。

[0055] 发明的效果

[0056] 根据本发明,可提供在制造多孔膜时的膜粘连得以降低的多孔膜。由此,不仅能够有效地制造膜组件,还能够防止多孔膜的性能降低。

具体实施方式

[0057] 以下,针对本具体实施方式(以下有时称为“实施方式”)进行说明。本发明不限于以下的实施方式,可以在其主旨范围内进行各种变形来实施。此外,以下示出的实施方式例示出用于细化本发明技术构思的方法等,但不限于这些例示。

[0058] <多孔膜>

[0059] 一个实施方式中,多孔膜含有疏水性高分子和亲水性高分子,利用飞行时间型二次离子质谱分析法(TOF-SIMS)对前述多孔膜的表面进行测定时的、源自前述亲水性高分子的离子的计数相对于源自前述疏水性高分子的离子的计数之比的平均值T为 $1.0 \leq T$ 。

[0060] 一个实施方式中,作为多孔膜,只要是通过将多孔膜的上述平均值T设定为适当值而使膜粘连得以改善的多孔膜,就没有特别限定,可例示出平膜或中空纤维膜。从膜粘连的改善程度的观点出发,优选为中空纤维膜。在中空纤维膜的情况下,作为膜的表面,具有内表面和外表面,只要外表面的平均值T满足 $1.0 \leq T$ 即可。在平膜的情况下,只要存在的两个表面中的任一个表面的平均值T显示本发明的值即可,优选平膜的两个表面均显示本发明的值。

[0061] 本实施方式的多孔膜在制造时的膜粘连得以降低。由此,不仅能够有效地制造膜组件,还能够防止多孔膜的性能降低。此外,一个实施方式中,对于多孔膜而言,因过滤中吸附蛋白质而导致的经时性的Flux降低受到抑制。进而,一个实施方式中,多孔膜具有高的病毒去除性能。

[0062] 本实施方式的多孔膜含有疏水性高分子和亲水性高分子。只要是含有疏水性高分子和亲水性高分子的多孔膜,就没有特别限定,可以将疏水性高分子与亲水性高分子共混来制膜,该共混制膜而得的膜(共混膜)也可以进一步被亲水性高分子覆盖。此外,由疏水性高分子形成的基材膜通过例如涂覆、接枝而被亲水性高分子亲水化而得的膜也包括在多孔膜中。

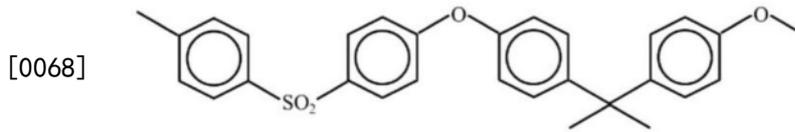
[0063] 本说明书中,疏水性高分子是指在高分子的薄膜上使PBS(使日水制药公司销售的Dulbecco PBS(-)粉末“NISSUI”9.6g溶解于水并将总量制成1L而得到的产物)发生接触时的接触角超过90度的该高分子。

[0064] 一个实施方式中,作为疏水性高分子,只要是疏水性的高分子,就没有特别限定,可列举出例如聚烯烃、聚酰胺、聚酰亚胺、聚酯、聚酮、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯腈或聚砜系高分子。从制膜性高、控制膜结构的观点出发,优选为聚砜系高分子。

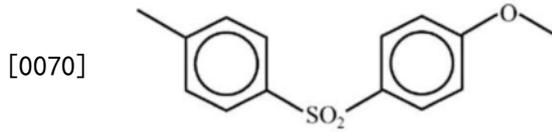
[0065] 疏水性高分子可以单独使用,也可以混合使用两种以上。

[0066] 聚砜系高分子可例示出具有下述式1所示重复单元的聚砜(PSf)或具有下述式2所示重复单元的聚醚砜(PES),从制膜性的观点出发,优选为聚醚砜。

[0067] 式1:



[0069] 式2:



[0071] 作为聚砜系高分子,在式1、式2的结构中,可以包含官能团、烷基等取代基,烃骨架的氢原子也可以被卤素等其它原子、取代基取代。

[0072] 聚砜系高分子可以单独使用,也可以混合使用两种以上。

[0073] 一个实施方式中,多孔膜含有亲水性高分子。

[0074] 一个实施方式中,从防止由基于蛋白质吸附的膜堵塞导致的过滤速度的急剧降低的观点出发,多孔膜可通过在含有疏水性高分子的基材膜的细孔表面存在亲水性高分子而被亲水化。前述基材膜是指含有疏水性高分子且成为涂覆或接枝或交联对象的膜。前述基材膜可以包含亲水性高分子。例如,共混膜有时也成为基材膜。

[0075] 作为基材膜的亲水化方法,可列举出由疏水性高分子形成的基材膜在制膜后的涂覆、接枝反应或交联反应等。此外,也可以在疏水性高分子与亲水性高分子的共混制膜后,通过涂覆、接枝反应、交联反应等,使共混膜被亲水性高分子覆盖。

[0076] 本说明书中,亲水性高分子是指在高分子的薄膜上使PBS(使日水制药公司销售的Dulbecco PBS(-)粉末“NISSUI”9.6g溶解于水并将总量制成1L而得到的产物)发生接触时的接触角成为90度以下的该高分子。

[0077] 前述接触角优选为60度以下、更优选为40度以下。含有接触角为60度以下的亲水性高分子时,多孔膜容易被水润湿,含有接触角为40度以下的亲水性高分子时,容易被水润湿的倾向更显著。

[0078] 接触角是指将水滴滴落在前述薄膜表面时,前述薄膜与水滴表面所成的角度,由JIS R3257定义。

[0079] 一个实施方式中,作为亲水性高分子,可例示出非水溶性的亲水性高分子。非水溶性是指:使用以有效膜面积达到3cm²的方式组装的膜组件,通过2.0bar的恒压死端过滤而过滤100mL的25℃纯水时,溶出率为0.1%以下。

[0080] 溶出率通过以下的方法进行计算。

[0081] 将过滤100mL的25℃纯水而得到的滤液回收并浓缩。使用所得浓缩液,利用总有机碳仪TOC-L(岛津制作所制)测定碳量,算出自膜溶出的溶出率。

[0082] 本说明书中,非水溶性的亲水性高分子是指满足上述接触角和溶出率的物质。非水溶性的亲水性高分子中,除了包括物质自身为非水溶性的亲水性高分子之外,还包括虽为水溶性的亲水性高分子但在制造工序中进行了非水溶化的亲水性高分子。即,即便是水溶性的亲水性高分子,只要满足上述接触角,且通过在制造工序中进行非水溶化而在组装膜组件后的恒压死端过滤中满足上述溶出率,就包括在本实施方式的非水溶性的亲水性高分子中。作为将水溶性的亲水性高分子在膜的制造过程中进行非水溶化而得的非水溶性的亲水性高分子,可以是例如下述物质:对疏水性高分子的基材膜涂覆使侧链具有叠氮基的

单体与2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酰胆碱等亲水性单体共聚而得到的水溶性的亲水性高分子后,通过进行热处理而使水溶性的亲水性高分子共价键合于基材膜,由此对水溶性的亲水性高分子进行非水溶化而得的物质。此外,也可以对疏水性高分子的基材膜接枝聚合丙烯酸2-羟基烷基酯等亲水性单体。

[0083] 从防止作为溶质的蛋白质吸附的观点出发,亲水性高分子优选为电中性。

[0084] 本实施方式中,电中性是指分子内不具有电荷或者分子内的阳离子与阴离子为等量。

[0085] 作为亲水性高分子,可列举出例如乙烯基系聚合物。

[0086] 作为乙烯基系聚合物,可列举出例如甲基丙烯酸羟基乙酯、甲基丙烯酸羟基丙酯、甲基丙烯酸二羟基乙酯、二乙二醇甲基丙烯酸酯、三乙二醇甲基丙烯酸酯、聚乙二醇甲基丙烯酸酯、乙烯基吡咯烷酮、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸葡萄糖氧基乙酯、3-磺基丙基甲基丙烯酰氧基乙基二甲基铵甜菜碱、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酰胆碱、1-羧基二甲基甲基丙烯酰氧基乙基甲铵等的均聚物;苯乙烯、乙烯、丙烯、甲基丙烯酸丙酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸乙基己酯、甲基丙烯酸十八烷基酯、甲基丙烯酸苄酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯等疏水性单体与甲基丙烯酸羟基乙酯、甲基丙烯酸羟基丙酯、甲基丙烯酸二羟基乙酯、二乙二醇甲基丙烯酸酯、三乙二醇甲基丙烯酸酯、聚乙二醇甲基丙烯酸酯、乙烯基吡咯烷酮、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸葡萄糖氧基乙酯、3-磺基丙基甲基丙烯酰氧基乙基二甲基铵甜菜碱、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酰胆碱、1-羧基二甲基甲基丙烯酰氧基乙基甲铵等亲水性单体的无规共聚物、接枝型共聚物和嵌段型共聚物等,优选为甲基丙烯酸酯系高分子,更优选为聚甲基丙烯酸羟基乙酯。

[0087] 此外,作为乙烯基系聚合物,可列举出例如甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯等阳离子性单体与丙烯酸、甲基丙烯酸、乙烯基磺酸、甲基丙烯酸磺基丙酯、甲基丙烯酸磷酰氧基乙酯等阴离子性单体与上述疏水性单体的共聚物等,也可以是以呈现电中性的方式等量含有阴离子性单体和阳离子性单体的聚合物。

[0088] 作为亲水性高分子,也可例示出作为多糖类的纤维素等、作为其衍生物的纤维素三乙酸酯等。此外,作为多糖类或其衍生物,还包括羟基烷基纤维素等经交联处理而得的物质。

[0089] 作为亲水性高分子,可以是聚乙二醇及其衍生物,也可以是乙二醇与上述疏水性单体的嵌段共聚物;乙二醇与丙二醇、乙基苄基二醇等的无规共聚物、嵌段共聚物。此外,聚乙二醇和上述共聚物的单个末端或两个末端可以被疏水基团取代而进行了非水溶化。

[0090] 作为聚乙二醇的单个末端或两个末端被疏水基团取代的化合物,可列举出 α, ω -二苄基聚乙二醇、 α, ω -二(十二烷基)聚乙二醇等,此外,可以为聚乙二醇与分子内的两个末端具有卤素基团的二氯二苄基砜等疏水性单体的共聚物等。

[0091] 作为亲水性高分子,也可例示出通过缩聚而得到的、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚醚砜等的主链中的氢原子被亲水基团取代、亲水化而得的聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚醚砜等。作为经亲水化的聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚醚砜等,主链中的氢原子可以被阴离子基团、阳离子基团取代,阴离子基团、阳离子基团可以为等量。

[0092] 作为亲水性高分子,可以是双酚A型、酚醛清漆型环氧树脂的环氧基开环而得到的高分子;对环氧基导入乙烯基聚合物、聚乙二醇等而得到的高分子。

[0093] 此外,也可以进行了硅烷偶联。

[0094] 亲水性高分子可以单独使用,也可以混合使用两种以上。

[0095] 作为亲水性高分子,从制造容易度的观点出发,优选为甲基丙烯酸羟基乙酯、甲基丙烯酸羟基丙酯、甲基丙烯酸二羟基乙酯的均聚物;3-磺基丙基甲基丙烯酰氧基乙基二甲基铵甜菜碱、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、1-羧基二甲基甲基丙烯酰氧基乙基甲烷铵等亲水性单体与甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸乙基己酯的疏水性单体的无规共聚物,从对亲水性高分子进行涂覆时的涂覆液的溶剂选择容易度、在涂覆液中的分散性和操作性的观点出发,更优选为甲基丙烯酸羟基乙酯、甲基丙烯酸羟基丙酯的均聚物;3-磺基丙基甲基丙烯酰氧基乙基二甲基铵甜菜碱、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱等亲水性单体与甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸乙基己酯等疏水性单体的无规共聚物。

[0096] 作为亲水性高分子的含量,只要在制造多孔膜时不发生膜粘连,就没有特别限定,从透水性能或病毒去除性能的观点出发,相对于疏水性高分子,作为下限值,可例示出5重量%以上,作为其它方式,可例示出6重量%以上,作为其它方式,可例示出7重量%以上,进而作为其它方式,可例示出8重量%以上,进而作为其它方式,可例示出9重量%以上,进而作为其它方式,可例示出10重量%以上。此外,相对于疏水性高分子,作为上限值,可例示出20重量%以下,作为其它方式,可例示出19重量%以下。进而作为其它方式,可例示出18重量%以下,进而作为其它方式,可例示出17重量%以下,进而作为其它方式,可例示出16重量%以下,进而作为其它方式,可例示出15重量%以下,进而作为其它方式,可例示出14重量%以下。有时将通过涂覆而进行了亲水化的多孔膜中的、亲水性高分子相对于疏水性高分子的比例(=亲水性高分子的重量/疏水性高分子的重量 \times 100)称为涂覆率。需要说明的是,涂覆率的计算式中的“亲水性高分子的重量”是指涂覆于基材膜的亲水性高分子的重量,不包括在疏水性高分子与亲水性高分子的共混制膜时混入至基材膜中的亲水性高分子的重量。

[0097] 本实施方式的多孔膜或本实施方式的基材膜可以是亲水性高分子与疏水性高分子经共混制膜而成的。

[0098] 用于共混制膜的亲水性高分子只要在良溶剂中与疏水性高分子相容,就没有特别限定,作为亲水性高分子,优选为聚乙烯基吡咯烷酮或含有乙烯基吡咯烷酮的共聚物。

[0099] 作为聚乙烯基吡咯烷酮,具体而言,可列举出BASF公司销售的LUVITEC(商品名)K60、K80、K85、K90等,优选为LUVITEC(商品名)K80、K85、K90。

[0100] 作为含有乙烯基吡咯烷酮的共聚物,从与疏水性高分子的相容性、抑制蛋白质与膜表面的相互作用的观点出发,优选为乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的共聚物。

[0101] 从蛋白质向膜表面的吸附、与聚砜系高分子在膜中的相互作用的观点出发,乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的共聚比优选为6:4~9:1。

[0102] 作为乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的共聚物,具体而言,可列举出BASF公司销售的LUVISKOL(商品名)VA64、VA73等。

[0103] 亲水性高分子可以单独使用,也可以混合使用两种以上。

[0104] 一个实施方式中,从抑制在过滤中异物自膜溶出的观点出发,在共混制膜时使用水溶性的亲水性高分子的情况下,优选在共混制膜后用热水清洗。通过清洗,与疏水高分子的缠绕不充分的亲水性高分子自膜中被去除,过滤中的溶出受到抑制。

[0105] 作为热水清洗,也可以进行高压热水处理、涂覆后的温水处理。

[0106] 一个实施方式中,多孔膜的利用飞行时间型二次离子质谱分析法(TOF-SIMS)对膜的表面进行测定时的源自亲水性高分子的离子的计数相对于源自疏水性高分子的离子的计数之比的平均值 T 可例示出 $1.0 \leq T$ 。

[0107] 若平均值 T 为1.0以上,则膜粘连得以降低。作为膜粘连降低的机理,可举例如下:例如,疏水性高分子为聚砜系高分子且亲水性高分子为甲基丙烯酸酯系高分子时,若平均值 T 为1.0以上,则与平均值 T 小于1.0的情况相比,呈现多数甲基丙烯酸酯系高分子的羟基配置于膜的更表面侧的状态,朝向该表面侧的羟基与空气中的水分子结合,在表面形成水分子的层,由此避免膜彼此的粘着或聚合物彼此的缠绕。

[0108] 平均值 T 通过作为“离子的计数比的测定”而记载在实施例中的方法进行测定。

[0109] 作为要计数的源自疏水性高分子的离子,选择最适合表示该疏水性高分子的离子,将其作为检测离子来检测光谱。例如,在聚醚砜的情况下,可以将 C_6H_4O ($m/z=92$)用作检测离子,在PVDF的情况下,可以将 C_3F ($m/z=55$)、 C_4F ($m/z=67$)用作检测离子。作为所着眼的离子的选择基准,可列举出:不与构成膜的其它成分重叠的离子、反映出物质特征的离子。

[0110] 作为要计数的源自亲水性高分子的离子,选择最适合表示该亲水性高分子的离子,将其作为检测离子来进行检测。例如,在聚甲基丙烯酸羟基乙酯的情况下,可以将 $C_4H_5O_2$ ($m/z=85$)用作检测离子,在聚乙烯基吡咯烷酮的情况下,可以将 C_4H_6NO ($m/z=84$)用作检测离子,在聚乙烯基乙酸的情况下,可以将 $C_2H_3O_2$ ($m/z=59$)用作检测离子。

[0111] 一个实施方式中,平均值 T 只要是制造膜时的膜粘连得以降低的值,就没有特别限定,作为上限,可例示出7.0以下、可例示出6.0以下、可例示出5.0以下、可例示出4.0以下、可例示出3.0以下、可例示出2.0以下,作为下限,可例示出1.0以上、可例示出1.5以上、可例示出2.0以上、可例示出2.5以上。

[0112] 一个实施方式中,多孔膜在制造时的膜粘连得以降低。尤其是,多孔膜在亲水化处理后的膜粘连得以降低。作为膜粘连的降低程度,没有特别限定,例如,在制造膜组件时,只要膜粘连降低至不需要撕扯膜的工序这一程度,就没有特别限定。例如,能够从成束并经亲水化而得的膜束中无阻力地采取构成膜束的膜的4%的情况下,可以判断为膜粘连得以降低。

[0113] 一个实施方式中,多孔膜具有倾斜型非对称结构。倾斜型非对称结构是指:细孔的平均孔径从膜的过滤下游部位朝着过滤上游部位变大的结构,只要在膜厚方向上具有从过滤下游部位朝着过滤上游部位变大的整体倾向即可,可以具有由结构不均、测定误差引起的平均孔径的局部略微反转。作为从致密层向粗大层倾斜的平均孔径的倾斜指数,为0.5~12.0。

[0114] 本说明书中,在多孔膜的内表面侧通液时,从内表面起至膜厚10%为止的范围成为过滤上游部位,从外表面起至膜厚10%为止的范围成为过滤下游部位。

[0115] 本说明书中,对于多孔膜而言,将平均孔径为50nm以下的视野定义为致密层,将平均孔径超过50nm的视野定义为粗大层。

[0116] 本说明书中,多孔膜的致密层和粗大层通过利用扫描型电子显微镜(SEM)对膜截面进行拍摄来确定。例如,将拍摄倍率设定至50,000倍,在膜截面的任意部位,相对于膜厚方向水平地设定视野。在所设定的一个视野的拍摄后,相对于膜厚方向水平地移动拍摄视

野,对下一视野进行拍摄。反复该拍摄操作,无间隙地拍摄膜截面的照片,将所得照片进行结合,由此得到一张膜截面照片。在该截面照片中,从过滤下游面朝着过滤上游面侧计算每 $1\mu\text{m}$ 的(相对于膜厚方向为垂直的方向上 $2\mu\text{m}$) \times (从膜厚方向的过滤下游面朝着过滤上游面侧 $1\mu\text{m}$)的范围内的平均孔径。

[0117] 本说明书中,平均孔径的计算方法通过使用了图像分析的方法来计算。具体而言,使用Media Cybernetics公司制的Image-pro plus来进行空孔部与实心部的二值化处理。以亮度为基准识别空孔部和实心部,用绘图工具来校正无法识别的部分、噪音。将成为空孔部的轮廓的边缘部分、在空孔部的深处观察到的多孔结构识别为空孔部。在进行二值化处理后,将空孔/1个的面积值假设为真圆,计算孔径。对全部的孔均实施操作,在每个 $1\mu\text{m}\times 2\mu\text{m}$ 的范围算出平均孔径。需要说明的是,关于在视野端部断开的空孔部,也计算在内。

[0118] 本说明书中,从致密层向粗大层倾斜的平均孔径的倾斜指数根据被定义成致密层的第一视野和邻接于其的被定义成粗大层的第二视野来计算。出现从平均孔径为 50nm 以下的被定义成致密层的视野向平均孔径超过 50nm 的被定义成粗大层的视野转移的部位。使用该邻接的致密层和粗大层的视野来计算倾斜指数。具体而言,可通过下述式来计算从致密层向粗大层倾斜的平均孔径的倾斜指数。

[0119] 从致密层向粗大层倾斜的平均孔径的倾斜指数($\text{nm}/\mu\text{m}$) = (粗大层(第二视野)的平均孔径(nm)-致密层(第一视野)的平均孔径(nm))/ $1\mu\text{m}$)

[0120] 一个实施方式中,多孔膜具有致密层和粗大层。一个实施方式中,多孔膜相对于致密层在过滤上游面侧具有粗大层,致密层与粗大层邻接。

[0121] 一个实施方式中,多孔膜在内表面部位具有粗大层,在外表面部位具有致密层。此时,内表面部位为过滤上游部位,外表面部位为过滤下游部位。

[0122] 一个实施方式中,致密层只要至少存在于过滤下游部位,就没有特别限定。例如,可以在过滤下游部位存在致密层的起点,且在过滤上游面侧超过过滤下游部位的位置存在致密层的终点。

[0123] 一个实施方式中,作为致密层的厚度,只要是能够去除病毒的厚度,就没有特别限定,可例示出 $1\sim 10\mu\text{m}$,作为其它方式,可例示出 $1\sim 8\mu\text{m}$,作为其它方式,可例示出 $2\sim 8\mu\text{m}$ 。

[0124] 一个实施方式中,多孔膜的致密层中的 10nm 以下的细孔的存在比例(%)优选为 8.0% 以下、更优选为 5.0% 以下。

[0125] 致密层中的 10nm 以下的细孔的存在比例(%)是指:根据上述SEM图像的分析并利用下述式算出的值的、定义为致密层的全部视野的平均。

[0126] (定义为致密层的一个视野中的孔径为 10nm 以下的细孔的总数/同一视野中的细孔的总数) $\times 100$

[0127] 一个实施方式中,多孔膜的致密层中的超过 10nm 且为 20nm 以下的细孔的存在比例(%)优选为 20.0% 以上且 35.0% 以下。

[0128] 致密层中的超过 10nm 且为 20nm 以下的细孔的存在比例(%)是指:根据上述SEM图像的分析并利用下述式算出的值的、定义为致密层的全部视野的平均。

[0129] (定义为致密层的一个视野中的孔径超过 10nm 且为 20nm 以下的细孔的总数/同一视野中的细孔的总数) $\times 100$

[0130] 一个实施方式中,多孔膜的致密层中的空隙率(%)优选为 30.0% 以上且 45.0% 以

下。

[0131] 致密层中的空隙率(%)是指:根据上述SEM图像的分析如下算出的值的、定义为致密层的全部视野的平均。

[0132] (定义为致密层的一个视野中的孔的总面积/同一视野的面积) × 100

[0133] 为了保持病毒去除性能且实现高效率的蛋白质回收,致密层中的孔径的标准偏差/平均孔径小也是重要的。致密层中的孔径的标准偏差/平均孔径小时,是指过大的孔和过小的孔的存在量少。根据本发明人等的研究,为了保持病毒去除性能且抑制蛋白质单体在致密层中堵塞孔、实现高效率的蛋白质回收,致密层中的孔径的标准偏差/平均孔径优选为0.85以下、更优选为0.70以下。

[0134] 一个实施方式中,多孔膜可以用于过滤蛋白质溶液。具体而言,例如,可通过过滤来去除蛋白质溶液中包含的病毒。此时,纯水的透水量成为蛋白质溶液的过滤速度Flux的基准。蛋白质溶液与纯水相比溶液的粘度变高,因此,比纯水的透水量低,但纯水的透水量越高,则蛋白质溶液的过滤速度越高。因而,一个实施方式中,多孔膜可以制成通过提高纯水的透水量而能够实现更高效率的蛋白质回收的蛋白质处理用膜。

[0135] 病毒去除膜的病毒去除机理考虑如下。包含病毒的溶液会透过与透过方向垂直的病毒捕捉面重叠多层而成的病毒去除层。该面中的孔的大小必定存在分布,病毒被比病毒的尺寸小的孔的部分捕捉。此时,一个面的病毒捕捉率低,但由于该面层叠多层,因此,可实现高的病毒去除性能。例如,即便一个面的病毒捕捉率为20%,通过使该面重叠50层,从而整体的病毒捕捉率达到99.999%。在平均孔径为50nm以下的区域中,可捕获多数病毒。

[0136] 一个实施方式中,蛋白质处理用膜的纯水的透水量优选为150 ~ 500L/hr · m² · bar。

[0137] 通过使纯水的透水量为150L/hr · m² · bar以上,从而能够实现高效率的蛋白质的回收。此外,通过使纯水的透水量为500L/hr · m² · bar以下,从而能够发挥出持续的病毒去除性能。

[0138] 本说明书中,纯水的透水量通过作为“透水量测定”而记载在实施例中的方法进行测定。

[0139] 一个实施方式中,多孔膜由利用亲水性高分子进行了亲水化的疏水性高分子构成可通过上述方法来实现。

[0140] 本实施方式中,泡点(BP)是指:从在氢氟醚中浸渗的膜的过滤上游面用空气施加压力时,自过滤下游面侧产生气泡时的压力。使空气透过浸渗有溶剂的膜时,孔的直径越小,则以越高的施加压力透过。通过评价空气最初透过时的压力,从而能够评价膜的最大孔径。

[0141] 以下示出泡点与最大孔径的关系。

[0142] $D_{BP} = 4 \gamma \cdot \cos\theta / BP$

[0143] 此处, D_{BP} 表示最大孔径, γ 表示溶剂的表面张力(N/m), $\cos\theta$ 表示溶剂与膜的接触角(-),BP表示泡点(MPa)。

[0144] 用作病毒去除膜时,多孔膜的细小病毒清除率以LRV计优选为4以上、更优选为5以上。作为细小病毒,优选为与实际的纯化工序中混入的病毒相近的病毒,从操作的简便性出发,优选为猪细小病毒(PPV)。

[0145] 膜的最大孔径与LRV相关,泡点越高,则病毒去除性能越高,为了维持作为有用成分的蛋白质的透过性且发挥出病毒去除性能,此外,从控制纯水的透水量的观点出发,泡点优选为1.40~2.00MPa、更优选为1.40~1.80MPa、进一步优选为1.50~1.80MPa、进一步优选为1.60~1.80MPa。

[0146] 本实施方式中,泡点可通过作为“泡点测定”而记载在实施例中的方法进行测定。

[0147] 细小病毒清除率可通过作为“猪细小病毒清除率测定”而记载在实施例中的方法进行测定。

[0148] <多孔膜的制造方法和膜粘连的降低方法>

[0149] 一个实施方式涉及包含疏水性高分子和亲水性高分子的多孔膜的制造方法,其包括以下工序:

[0150] 亲水化工序,将包含疏水性高分子的基材膜用亲水性高分子进行亲水化,得到经亲水化的多孔膜;以及

[0151] 调节工序,以如下方式对经亲水化的多孔膜进行处理,

[0152] 利用飞行时间型二次离子质谱分析法(TOF-SIMS)对多孔膜的表面进行测定时的、源自前述亲水性高分子的离子的计数相对于源自前述疏水性高分子的离子的计数之比的平均值T达到 $1.0 \leq T$ 。

[0153] 一个实施方式涉及降低对包含疏水性高分子的基材膜进行亲水化后的膜粘连的方法,其包括以下工序:

[0154] 亲水化工序,将包含疏水性高分子的基材膜用亲水性高分子进行亲水化,得到经亲水化的多孔膜;以及

[0155] 调节工序,以如下方式对经亲水化的多孔膜进行处理,

[0156] 利用飞行时间型二次离子质谱分析法(TOF-SIMS)对多孔膜的表面进行测定时的、源自前述亲水性高分子的离子的计数相对于源自前述疏水性高分子的离子的计数之比的平均值T达到 $1.0 \leq T$ 。

[0157] 一个实施方式中,前述亲水化工序是下述说明的基材膜的涂覆工序。一个实施方式中,前述调节工序是下述说明的对经涂覆的基材膜进行的清洗工序和/或高压热水处理工序。清洗工序和高压热水处理工序可以仅实施任一者,也可以实施两者。

[0158] 以下,针对多孔膜的制造方法和膜粘连的降低方法的具体例进行说明。

[0159] 一个实施方式中,多孔膜没有特别限定,例如,可如下操作来制造,也可以同时降低膜粘连。以使用聚砜系高分子作为疏水性高分子的情况为例,如下进行说明。

[0160] 例如,在中空纤维膜的情况下,以将聚砜系高分子、溶剂、非溶剂混合溶解并脱泡而得的液体作为制膜原液,与芯液一同从双重管喷嘴(纺口)的环状部、中心部同时喷出,历经空气前行部而导入至凝固浴中,形成膜。将所得膜在水洗后进行卷取,抽去中空部内液,进行热处理而使其干燥。其后,进行亲水化处理。

[0161] 此外,在平膜的情况下,例如,以将聚砜系高分子、溶剂、非溶剂混合溶解并脱泡而得的液体作为制膜原液,通过本技术领域中公知的典型工艺来制膜。在一个典型工艺中,将制膜原液流延在支承体上,将流延的膜导入至非溶剂中,使其发生相分离。接着,将该膜放入相对于该聚合物为非溶剂的物质(例如水、醇或它们的混合物)中,去除溶剂,使膜干燥,由此能够得到多孔膜。其后,对所得膜进行亲水化处理。

[0162] 制膜原液中使用的溶剂只要是N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)、二甲基亚砜、 ϵ -己内酰胺等聚砜系高分子的良溶剂,就可广泛使用,优选为NMP、DMF、DMAc等酰胺系溶剂,更优选为NMP。

[0163] 优选向制膜原液中添加非溶剂。作为制膜原液中使用的非溶剂,可列举出甘油、水、二醇化合物等,优选为二醇化合物。

[0164] 二醇化合物是指在分子的两末端具有羟基的化合物,作为二醇化合物,优选为用下述式3表示且具有重复单元n为1以上的乙二醇结构的化合物。

[0165] 作为二醇化合物,可列举出二乙二醇(DEG)、三乙二醇(TriEG)、四乙二醇(TetraEG)、聚乙二醇(PEG)等,优选为DEG、TriEG、TetraEG,更优选为TriEG。

[0166] 式3:



[0168] 虽然详细机理尚不明确,但通过向制膜原液中添加非溶剂,从而制膜原液的粘度会上升,抑制凝固液中的溶剂、非溶剂的扩散速度,由此容易控制凝固,容易进行作为多孔膜而优选的结构控制,适合于形成期望的结构。

[0169] 制膜原液中的溶剂/非溶剂的比值以质量比计优选为20/80~80/20。

[0170] 从膜强度、透过性能的观点出发,制膜原液中的聚砜系高分子的浓度优选为15~35质量%,更优选为20~30质量%。

[0171] 制膜原液通过将聚砜系高分子、良溶剂、非溶剂在一定温度下边搅拌边溶解来获得。含有叔氮以下的氮的化合物(NMP、DMF、DMAc)在空气中被氧化,若进行加温,则容易进一步发生氧化,因此,溶解时的温度优选为80℃以下。此外,制膜原液的制备优选在非活性气体气氛下或真空下进行。作为非活性气体,可列举出氮气、氩气等,从生产成本的观点出发,优选为氮气。

[0172] 从抑制在制膜后形成缺陷的观点、在中空纤维膜的情况下防止纺丝中的断丝的观点出发,优选对制膜原液进行脱泡。

[0173] 脱泡工序可如下操作来进行。将装有完全溶解的制膜原液的罐内减压至2kPa,静置1小时以上。将该操作反复7次以上。为了提高脱泡效率,可以在脱泡中搅拌溶液。

[0174] (中空纤维膜的制造方法)

[0175] 使用前述制膜原液,历经以下的工序来制造中空纤维膜。

[0176] 制膜原液优选去除异物直至从纺口喷出之前。通过去除异物,从而能够防止纺丝中的断丝、进行膜的结构控制。为了防止混入来自制膜原液罐的密封件等的异物,还优选在从纺口喷出制膜原液之前设置过滤器。可以分多段设置孔径不同的过滤器,没有特别限定,例如,适合从靠近制膜原液罐的一侧起依次设置孔径30 μ m的网滤器、孔径10 μ m的网滤器。

[0177] 制膜时使用的芯液的组成优选使用与制膜原液、凝固液中使用的良溶剂相同的成分。

[0178] 例如,如果使用NMP作为制膜原液的溶剂,且使用NMP/水作为凝固液的良溶剂/非溶剂,则芯液优选由NMP和水构成。

[0179] 若芯液中的溶剂量变多,则有推迟凝固的进行、缓慢进行膜结构形成的效果,若水

变多,则具有加快凝固进行的效果。为了适当地进行凝固、控制膜结构而得到多孔中空纤维膜的优选膜结构,优选将芯液中的良溶剂/水的比率设为以质量比计60/40~80/20。

[0180] 为了制成适当的孔径,纺口温度优选为25~50℃。

[0181] 制膜原液从纺口被喷出后,历经空气行进部而被导入至凝固浴中。空气行进部的滞留时间优选为0.02~1.0秒。通过将滞留时间设为0.02秒以上,能够使至凝固浴导入为止的凝固充分,形成适当的孔径。通过将滞留时间设为1秒以下,能够防止凝固过度地进行,能够在凝固浴中进行精密的膜结构控制。

[0182] 此外,空气行进部优选密闭。虽然详细机理尚不明确,但可以认为:通过将空气行进部密闭,从而在空气行进部形成水和良溶剂的蒸气气氛,在制膜原液被导入至凝固浴之前,缓慢地进行相分离,因此,抑制过小的孔的形成,孔径的CV值也变小。

[0183] 纺丝速度只要是能够获得无缺陷的膜的条件,就没有特别限定,为了减缓凝固浴中的膜与凝固浴的液交换、进行膜结构控制,优选尽可能慢。因此,从生产率、溶剂交换的观点出发,优选为4~15m/min。

[0184] 牵伸比是指牵引速度与自纺口喷出制膜原液的线速度之比。牵伸比高是指从纺口喷出后的拉伸比高。

[0185] 一般而言,通过湿式相分离法进行制膜时,制膜原液在历经空气行进部并离开凝固浴时,会确定大致的膜结构。膜内部由通过高分子链彼此缠绕而形成的实心部和不存在高分子的空孔部构成。虽然详细机理尚不明确,但在凝固结束之前膜被过度拉伸时,换言之,在分子链彼此缠绕之前被过度拉伸时,高分子链的彼此缠绕被撕裂,因空孔部发生连结而过度形成大孔,或者,因空孔部被分割而过度形成小孔。过大的孔会成为病毒泄漏的原因,过小的孔会成为堵塞的原因。

[0186] 从结构控制的观点出发,牵伸比优选尽量减小,牵伸比优选为1.1~6、更优选为1.1~4。

[0187] 制膜原液通过过滤器、纺口而在空气行进部适度凝固后,被导入至凝固液中。虽然详细机理尚不明确,但可以认为:通过减缓纺丝速度,从而在膜外表面与凝固液的界面形成的边界膜变厚,在该界面处缓慢地进行液体交换,由此,与纺丝速度快时相比,凝固会缓慢地进行,因此,从致密层向粗大层发生的平均孔径的倾斜也变得缓慢。

[0188] 良溶剂具有减缓凝固的效果,水具有加快凝固的效果,因此,为了以适当的速度进行凝固、制成适当的致密层的厚度、获得优选孔径的膜,作为凝固液组成,良溶剂/水的比以质量比计优选为50/50~5/95。

[0189] 从孔径控制的观点出发,凝固浴温度优选为10~40℃。

[0190] 从凝固浴中提起的膜用温水进行清洗。

[0191] 水洗工序中,优选确实地去除良溶剂和非溶剂。若膜在包含溶剂的条件下被干燥,则在干燥中溶剂在膜内被浓缩,聚砜系高分子发生溶解或溶胀,由此,有可能使膜结构发生变化。

[0192] 为了提高应去除的溶剂、非溶剂的扩散速度,提高水洗效率,温水的温度优选为50℃以上。

[0193] 为了充分进行水洗,膜在水浴中的滞留时间优选为10~300秒。

[0194] 从水浴中提起的膜利用卷取机而卷取在框上。此时,若将膜在空气中进行卷取,则

膜逐渐缓缓地干燥,虽然轻微,但膜有时会收缩。为了制成相同的膜结构、制成均匀的膜,优选膜在水中卷取。

[0195] 对于卷取在框上的膜,切掉两端部并成束,以不松弛的方式保持于支承体。并且,被保持的膜在颗粒去除工序中进行通液清洗。

[0196] 卷取在框上的状态的膜的中空部残留有白浊液体。该液体中浮游有纳米~微米尺寸的聚砜系高分子的颗粒。若使膜干燥而不去除该白浊液体,则该微粒有时堵塞膜的孔而导致膜性能降低,因此,优选在颗粒去除工序中去除中空部内的液体。

[0197] 水浸渍工序中,膜中包含的良溶剂、非溶剂因扩散而被去除。

[0198] 水浸渍工序中的水温优选为10~30℃,浸渍时间优选为30~120分钟。

[0199] 用于浸渍的水优选更换多次。

[0200] 所卷取的膜优选进行高压热水处理。具体而言,优选的是:在将膜完全浸渍于水的状态下放入高压蒸气灭菌机中,以120℃以上处理2~6小时。虽然详细机理尚不明确,但通过高压热水处理,不仅在膜中微量残留的溶剂、非溶剂被完全去除,且致密层区域中的聚砜系高分子的缠绕、存在状态也得以优化。

[0201] 通过使经高压热水处理的膜干燥,从而完成由聚砜系高分子形成的基材膜。干燥方法为风干、减压干燥、热风干燥等,没有特别限定,优选在膜的两端被固定的状态下进行干燥,以使得膜在干燥中不发生收缩。

[0202] 一个实施方式中,基材膜历经涂覆工序而形成多孔中空纤维膜。

[0203] 例如,通过涂覆来进行亲水化处理时,涂覆工序包括:基材膜在涂覆液中的浸渍工序、用于从经浸渍的基材膜中脱除多余的涂覆液的脱液工序、经脱液的基材膜的干燥工序。此外,可以在干燥工序前后设置对膜进行清洗的工序。

[0204] 在浸渍工序中,基材膜以束的状态浸渍于亲水性高分子溶液。只要涂覆液的溶剂为亲水性高分子的良溶剂,且为聚砜系高分子的贫溶剂,就没有特别限定,优选为醇。

[0205] 关于涂覆液中的亲水性高分子的浓度,从利用亲水性高分子充分地覆盖基材膜的孔表面、抑制由过滤中的蛋白质吸附导致的经时性的Flux降低的观点出发,作为下限值,优选为0.5质量%以上,作为上限值,只要膜粘连降低就没有特别限定,优选为20.0质量%以下,从以适当的厚度进行覆盖、防止孔径变得过小而导致Flux降低的观点出发,优选为10.0质量%以下。

[0206] 基材膜在涂覆液中的浸渍时间可例示出1~72小时,优选为1~24小时。

[0207] 在涂覆液中浸渍规定时间的基材膜在脱液工序中脱除附着于膜的中空部和外周的多余涂覆液。脱液方法只要是离心分离法、抽吸脱液法等脱液方法即可,为了高效地去除所残留的涂覆液,优选将离心操作时的离心力设为10G以上、离心操作时间设为10分钟以上,在除离心分离之外的方法的情况下,优选设为能够获得与前述离心分离法同等程度的去除效率的脱液条件。

[0208] 为了去除在脱液工序中无法去除的涂覆液,可以在脱液工序后增加清洗工序。通过实施清洗工序,从而能够调节平均值T,具体而言,能够增大平均值T。

[0209] 清洗液只要是聚砜系高分子的贫溶剂,就没有特别限定,优选为醇水溶液,更优选为甲醇水溶液。从附着于膜的亲水性高分子的剥离的观点出发,水溶液的醇浓度优选为0~25%。

[0210] 清洗工序的时间只要适当调节至达到期望的平均值T即可。此外,清洗工序可实施多次,直至达到期望的平均值T为止。

[0211] 利用清洗液进行了清洗的中空纤维膜在脱液工序中脱除附着于膜的中空部和外周的多余的清洗液。脱液方法只要是离心分离法、抽吸脱液法等脱液方法即可,为了高效地去除所残留的亲水性高分子,优选将离心操作时的离心力设为10G以上,并将离心操作时间设为10分钟以上,除离心分离之外的方法的情况下,优选设为能够获得与前述离心分离法相同程度的去除效率的脱液条件。

[0212] 通过使经脱液的膜干燥,从而能够得到本实施方式的多孔中空纤维膜。干燥方法没有特别限定,因最有效率而优选为真空干燥。

[0213] 从加工成膜组件的容易度出发,多孔中空纤维膜的内径优选为200~400 μm ,关于膜厚,作为上限,可例示出200 μm 以下,作为其它方式,可例示出150 μm 以下,进而作为其它方式,可例示出100 μm 以下,进而作为其它方式,可例示出80 μm 以下,作为下限,可例示出20 μm 以上,作为其它方式,可例示出30 μm 以上,进而作为其它方式,可例示出40 μm 以上,进而作为其它方式,可例示出50 μm 以上。

[0214] 经干燥的中空纤维膜优选进行高压热水处理工序。通过实施高压热水处理工序,从而能够调节平均值T,具体而言,能够增大平均值T。

[0215] 高压热水处理工序的条件只要以达到期望的平均值T的方式适当调节即可,例如,优选在使膜完全浸渍于水的状态下放入至高压蒸气灭菌机中,以120 $^{\circ}\text{C}$ 以上处理1小时以上。本高压热水处理工序是在基材膜涂覆后进行的高压热水处理工序,是与在基材膜涂覆前的阶段中进行的120 $^{\circ}\text{C}$ 以上且2~6小时的高压热水处理工序明确不同的工序。高压热水处理工序可以实施多次,直至达到期望的平均值T为止。通过高压热水处理工序,从而涂覆于膜的亲水性高分子中的低分子成分被去除,还能够减少来自膜中的溶出物,使膜中的细孔开孔。

[0216] 通过使经高压热水处理的膜进行干燥,从而能够得到本实施方式的多孔中空纤维膜。干燥方法没有特别限定,因最有效率而优选为真空干燥。

[0217] 清洗工序和高压热水处理工序可以仅实施任一者,也可以实施两者。

[0218] (平膜的制造方法)

[0219] 使用前述制膜原液,历经以下的工序来制造平膜。

[0220] 制膜原液可以使用该技术领域中公知的各种流延装置而流延在支承体上。支承体只要是在制膜方面没有问题的材料,就没有特别限定,一个实施方式中,可例示出无纺布。

[0221] 所流延的膜根据需要在通过规定长度的干式部后,导入至凝固浴中,使其浸渍凝固。流延时的制膜原液温度可例示出25 $^{\circ}\text{C}$ 以上且50 $^{\circ}\text{C}$ 以下的范围。多孔膜的厚度可例示出20 μm 以上且100 μm 以下。

[0222] 流延在支承体上的制膜原液与凝固液体接触,发生凝固而形成多孔膜。所使用的凝固液体可以使用非溶剂或者包含非溶剂和溶剂的混合溶液。此处,作为非溶剂,优选使用水,作为溶剂,优选使用在制作原液时使用的溶剂。例如,如果使用NMP作为制膜原液的溶剂,且使用NMP/水作为凝固液的良好溶剂/非溶剂,则凝固液体优选由NMP和水构成。凝固液体中的非溶剂可例示出50重量%以上且95重量%以下的范围。此外,凝固液体的温度可例示出10 $^{\circ}\text{C}$ 以上且40 $^{\circ}\text{C}$ 以下的范围。

[0223] 作为与前述凝固液体接触的形态,只要凝固液体与流延至支承体上的制膜原液能够充分接触而凝固,就没有特别限定,可以是贮留有凝固液体的液槽形态,进而根据需要,在前述液槽中可以循环或更新调整了温度、组成的液体。前述液槽形态是最适合的,但根据情况,也可以是液体在管内流动的形态,也可以是通过喷雾等来喷射凝固液体的形态。

[0224] 与凝固液体接触后的膜通过与相对于膜材料为非溶剂的液体接触而将溶剂去除。若膜在包含溶剂的状态下被干燥,则在干燥中溶剂在膜内被浓缩,聚砜系高分子发生溶解或溶胀,由此,有可能使膜结构发生变化。

[0225] 作为所使用的非溶剂,可列举出水或醇或其混合液体,为了提高清洗效率,非溶剂的温度可例示出50℃以上。

[0226] 为了充分进行清洗,膜在清洗浴的滞留时间可例示出10~300秒。

[0227] 通过使经清洗的膜干燥,从而完成由聚砜系高分子形成的基材膜。干燥方法为风干、真空干燥、热风干燥等,没有特别限定。

[0228] 一个实施方式中,通过使基材膜成束,并与溶解有亲水性高分子的液体(有时称为涂覆液)接触,从而对基材膜赋予亲水性。作为与涂覆液接触的形态,只要基材膜被赋予期望的亲水性,就没有特别限定,可以是贮留有涂覆液体的液槽形态,进而根据需要,前述液槽中可以循环或更新调整了温度、组成的液体。前述液槽形态是最适合的,但根据情况,也可以是液体在管内流动的形态。

[0229] 与涂覆液接触后的膜可利用清洗工序来进行清洗。通过实施清洗工序,从而能够调节平均值T,具体而言,能够增大平均值T。

[0230] 清洗液只要是聚砜系高分子的贫溶剂,就没有特别限定,优选为醇水溶液,更优选为甲醇水溶液。从附着于膜的亲水性高分子的剥离的观点出发,水溶液的醇浓度优选为0~25%。

[0231] 清洗工序的时间只要适当调节至达到期望的平均值T为止即可。此外,清洗工序可以实施多次,直至达到期望的平均值T为止。

[0232] 清洗工序后的膜通过风干、真空干燥、热风干燥等而进行干燥。

[0233] 干燥后的膜优选进行高压热水处理工序。通过实施高压热水处理工序,从而能够调节平均值T,具体而言,能够增大平均值T。

[0234] 高压热水处理工序的条件只要以达到期望的平均值T的方式适当调节即可,例如,优选在将膜完全浸渍于水的状态下放入高压蒸气灭菌机中,以120℃以上处理1小时以上。高压热水处理工序可以实施多次,直至达到期望的平均值T为止。通过高压热水处理工序,涂覆于膜的亲水性高分子中的低分子成分被去除,也能够减少来自膜中的溶出物,能够使膜中的细孔开孔。

[0235] 清洗工序和高压热水处理工序可以仅实施任一者,也可以实施两者。

[0236] 通过风干、真空干燥、热风干燥等干燥方法使经高压热水处理的膜干燥,从而能够得到本实施方式的多孔膜。

[0237] 实施例

[0238] 以下,通过实施例来详细说明本发明,但本发明不限于以下的实施例。实施例中示出的试验方法如下所示。

[0239] (1) 内径和膜厚测定

[0240] 多孔中空纤维膜的内径和膜厚通过利用实体显微镜对多孔中空纤维膜的垂直切割面进行拍摄来求出。将(外径-内径)/2作为膜厚。

[0241] 此外,膜面积根据内径和膜的有效长度来计算。

[0242] 平膜的膜厚通过利用实体显微镜对平膜的垂直切割面进行拍摄来获得。

[0243] (2) 离子的计数比的测定

[0244] 多孔中空纤维膜的外表面的源自疏水性高分子的离子的计数如下测定:将中空纤维膜用药包纸包裹,并用载玻片夹持而使其平坦后,使用TOF-SIMS装置(nano-TOF、ULVAC-PHI公司制),将该平坦的中空纤维膜的一个外表面作为测定面而进行测定。作为中空纤维膜中要分析的部位,从将成束并制膜的中空纤维膜沿着纤维长方向三等分时的第二个部分,沿着纤维长方向切出约1cm,并实施分析。关于测定条件,一次离子设定为 Bi_3^{++} 、加速电压设定为30kV、电流设定为约0.1nA(以DC计)、分析面积设定为 $600\mu\text{m} \times 600\mu\text{m}$ 、累积时间设定为30分钟,利用检测器,将最适合表现该疏水性高分子的离子(下述实施例和比较例中,为 $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ ($m/z=92$))作为检测离子来检测谱图。在本测定装置的特性方面,测定深度相当于自表面起的1~2nm。源自亲水性高分子的离子的计数也利用同样的测定条件进行测定,将最适合表现该亲水性高分子的离子(下述实施例和比较例中,为 $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$ ($m/z=85$))作为检测离子来进行检测。测定时的分析面积的分辨率设为 256×256 个像素。所测得的数据使用装置附带软件WincadenceN进行处理。数据处理时的分析面积的分辨率设为 256×256 个像素。求出在由中空纤维膜的圆周方向1个像素与中空纤维膜的纤维长方向 $400\mu\text{m}$ 构成的长方形区域中检测到的源自亲水性高分子的离子的计数(T_i)相对于源自疏水性高分子的离子的计数(T_o)之比($T^1=T_i/T_o$)。算出 T^1 值的、基于TOF-SIMS的分析面积内的从中空纤维的圆周方向的端部起至另一端为止的平均值(T^A)。此外,针对处于前述一个外表面背侧的另一个外表面,也利用相同的方法来求出 T^1 的平均值(T^B)。此时,测定部位只要采用在纤维长方向上距离前述一个外表面的测定部位为约1~2cm的位置即可。通过采取 T^A 和 T^B 的平均而得到 T 。此处,分析面积内的中空纤维的端部被规定为:中空纤维外表面的源自疏水性高分子的离子的平均强度变得小于中空纤维外表面中央的50个像素的源自疏水性高分子的离子的强度的平均值的80%的部位。

[0245] 更具体地说明平均值 T 的计算方法。首先,求出在由中空纤维膜的圆周方向1个像素与中空纤维膜的纤维长方向 $400\mu\text{m}$ 构成的长方形区域中检测到的、源自亲水性高分子的离子的计数(T_i^n)相对于源自疏水性高分子的离子的计数(T_o^n)之比($T^n=T_i^n/T_o^n$)。此处, n 为长方形区域的数量,将基于TOF-SIMS的分析面积中的与制造中空纤维膜时的膜的前进方向正交的方向的端部作为第1个,将另一侧的端部作为第 n 个。在求出 $T^1 \sim T^n$ 的所有值后,算出 $T^1 \sim T^n$ 的值的平均值(T^A)。此外,针对处于前述一个外表面的背侧的另一个外表面,也利用相同的方法来求出 $T^1 \sim T^n$ 的平均值(T^B)。此时,测定部位只要采用在纤维长方向上距离前述一个外表面的测定部位为约1~2cm的位置即可。通过采取 T^A 和 T^B 的平均而得到 T 。

[0246] 分析面积的一边长度以成为制成平坦的中空纤维膜的圆周方向的两端之间的长度的1倍以上且小于1.5倍的方式适当设定即可,可优选例示出1.2倍。此外,为了求出 T^n ,长方形区域的纤维长方向的长度只要为分析视野的2/3以上即可,可优选例示出2/3。

[0247] 此外,平膜表面的源自疏水性高分子的离子的计数只要与中空纤维膜的情况同样地测定即可,不需要用药包纸包裹并用载玻片使其平坦的操作。在平膜中,作为分析部位,

选择所制造的平膜的任意部位。测定条件、分析面积和累积时间与中空纤维膜相同。在平膜的情况下,求出在由与制造平膜时的前进方向正交的方向上的1个像素和制造平膜时的前进方向上的400 μm 构成的长方形区域中检测到的、源自亲水性高分子的离子的计数(T_i^n)相对于源自疏水性高分子的离子的计数(T_o^n)之比($T^n = T_i^n / T_o^n$)。此处, n 为长方形区域的数量,将基于TOF-SIMS的分析面积中的与制造平膜时的膜的前进方向正交的方向的端部作为第1个,将另一侧的端部作为第 n 个。例如,在分析面积整体存在膜的情况下, $n = 256$ 。在求出 $T^1 \sim T^n$ 的全部值后,算出 $T^1 \sim T^n$ 的值的平均值(T^A)。此外,针对另一处的表面,也利用相同的方法求出 $T^1 \sim T^n$ 的平均值(T^B)。此时,测定部位只要采用在制造平膜时的前进方向上距离前述一个表面的测定部位为约1~2cm的位置即可。通过采取 T^A 和 T^B 的平均而得到 T 。

[0248] (3) 透水量测定

[0249] 使用以有效膜面积达到 3cm^2 的方式组装的膜组件,通过1.0bar的恒压死端过滤来测定 25°C 纯水的过滤量,由过滤时间计算透水量。

[0250] (4) 泡点测定

[0251] 将以有效膜面积达到 0.7cm^2 的方式组装的膜组件的膜的过滤下游面侧用氢氟醚充满,通过死端从过滤上游侧用压缩空气进行升压,将确认到从过滤下游面侧产生气泡时(空气的流量达到 $2.4\text{mL}/\text{min}$ 时)的压力作为泡点。

[0252] (5) 免疫球蛋白的过滤试验

[0253] 对于以有效膜面积达到 3cm^2 的方式组装的膜组件,以 122°C 进行60分钟的高压蒸气灭菌处理。使用田边三菱制药会社销售的献血Venoglobulin IH5%静注($2.5\text{g}/50\text{mL}$),以溶液的免疫球蛋白浓度达到 $15\text{g}/\text{L}$ 、氯化钠浓度达到 0.1M 、pH达到4.5的方式制备溶液。将所制备的溶液通过死端以2.0bar的恒定压力进行180分钟的过滤。

[0254] 180分钟的累积免疫球蛋白透过量根据180分钟的滤液回收量、滤液的免疫球蛋白浓度、膜组件的膜面积来计算。

[0255] (6) 猪细小病毒清除率测定

[0256] (6-1) 过滤溶液的制备

[0257] 使用田边三菱制药会社销售的献血Venoglobulin IH5%静注($2.5\text{g}/50\text{mL}$),以溶液的免疫球蛋白浓度达到 $15\text{g}/\text{L}$ 、氯化钠浓度达到 0.1M 、pH达到4.5的方式制备溶液。将向该溶液中注入0.5容积%的猪细小病毒(PPV)溶液而得到的溶液作为过滤溶液。

[0258] (6-2) 膜的灭菌

[0259] 将以有效膜面积达到 3cm^2 的方式组装的膜组件以 122°C 进行60分钟的高压蒸气灭菌处理。

[0260] (6-3) 过滤

[0261] 将(1)中制备的过滤溶液通过死端以2.0bar的恒定压力进行180分钟的过滤。

[0262] (6-4) 病毒清除率

[0263] 利用病毒测定,对将过滤溶液过滤而得的滤液的Titer(TCID_{50} 值)进行测定。PPV的病毒清除率通过 $\text{LRV} = \text{Log}(\text{TCID}_{50} / \text{mL}(\text{过滤溶液})) - \text{Log}(\text{TCID}_{50} / \text{mL}(\text{滤液}))$ 来计算。

[0264] 需要说明的是,已确认下述实施例2所示那样的涂覆率为10%左右的本发明的一个方式的多孔中空纤维膜显示出 $\text{LRV} > 5$ 。

[0265] (实施例1)

[0266] 将在真空下混合PES (BASF公司制的ULTRASON (注册商标) E6020P) 24质量份、NMP (KISHIDA化学公司制) 31质量份、TriEG (关东化学公司制) 45质量份而得的溶液作为制膜原液。从双重管喷嘴的环状部喷出制膜原液,从中心部喷出NMP77质量份、水23质量份的混合液来作为芯液。所喷出的制膜原液和芯液历经密闭的空气行进部而被导入至18.5℃且装有包含NMP 15质量份、水85质量份的凝固液的凝固浴中。

[0267] 从凝固浴中拉出的膜在水中使用框进行卷取。纺丝速度设为5m/min,牵伸比设为1.79。

[0268] 所卷取的膜在框的两端部切断并成束,以不松弛的方式将两端保持于支承体,在128℃、6小时的条件下进行高压热水处理后,通过真空干燥而得到中空纤维状的基材膜。

[0269] 将所得中空纤维状的基材膜成束,在重均分子量为120000的聚甲基丙烯酸羟基乙酯(使用甲基丙烯酸2-羟基乙酯(关东化学公司制)来制造。以下相同) 1.7质量份、甲醇(和光纯药工业公司制、以下相同) 98.3质量份的涂覆液中浸渍20小时后,以537G进行10分钟的离心脱液。使脱液后的纤维束真空干燥20小时。将真空干燥后的纤维束在128℃、60分钟的条件下进行高压热水处理,将处理后的纤维束在20℃的水中浸渍20小时。再次实施上述高压热水处理和水浸渍操作,使纤维束真空干燥20小时,得到中空纤维状的多孔膜。

[0270] 从所得纤维束中能够容易地拔出4条纤维,确认其未发生膜粘连。

[0271] (实施例2)

[0272] 针对离心脱液后的纤维束,利用甲醇15质量份、水85质量份的清洗液,将纤维束以350ml/min的流量清洗60分钟,将清洗后的纤维束再次以537G离心脱液10分钟,除此之外,与实施例1同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。

[0273] (实施例3)

[0274] 除了未实施高压热水处理和水浸渍处理之外,与实施例2同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。

[0275] (实施例4)

[0276] 除了将涂覆液组成设为聚甲基丙烯酸羟基乙酯1.1质量份、甲醇98.9质量份之外,与实施例1同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。

[0277] (实施例5)

[0278] 针对离心脱液后的纤维束,利用甲醇15质量份、水85质量份的清洗液,将纤维束以350ml/min的流量清洗60分钟,将清洗后的纤维束再次以537G离心脱液10分钟,除此之外,与实施例4同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。

[0279] (实施例6)

[0280] 除了将涂覆液组成设为聚甲基丙烯酸羟基乙酯2.3质量份、甲醇97.7质量份之外,与实施例1同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。

[0281] (实施例7)

[0282] 针对离心脱液后的纤维束,利用甲醇15质量份、水85质量份的清洗液,将纤维束以350ml/min的流量清洗60分钟,并将清洗后的纤维束再次以537G离心脱液10分钟,除此之外,与实施例6同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。

[0283] (实施例8)

[0284] 将涂覆液组成设为聚甲基丙烯酸羟基乙酯5.0质量份、甲醇95.0质量份,针对离心

脱液后的纤维束,利用甲醇15质量份、水85质量份的清洗液,将纤维束以350ml/min的流量清洗60分钟,并将清洗后的纤维束再次以537G离心脱液10分钟,除此之外,与实施例1同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。

[0285] (实施例9)

[0286] 除了将涂覆液组成设为聚甲基丙烯酸羟基乙酯10.0质量份、甲醇90.0质量份之外,与实施例8同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。

[0287] (实施例10)

[0288] 除了将涂覆液组成设为聚甲基丙烯酸羟基乙酯15.0质量份、甲醇85.0质量份之外,与实施例8同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。

[0289] (实施例11)

[0290] 利用真空喷射器来进行脱液操作,将向真空喷射器中压气的供给压力设为0.4MPa,将脱液时间设为10分钟,利用真空喷射器来进行清洗液的脱液操作,将向真空喷射器压气的供给压力设为0.4MPa,将脱液时间设为10分钟,除此之外,与实施例2同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。

[0291] (实施例12)

[0292] 将实施例1中记载的制膜原液涂覆于聚酯制无纺布,并导入至装有包含NMP15质量份、水85质量份的凝固液的18.5℃的凝固浴中,使制膜原液凝固后,连续进行热风干燥,得到基材膜。使热风干燥后的平膜成束,导入至装有重均分子量为120000的聚甲基丙烯酸羟基乙酯(使用甲基丙烯酸2-羟基乙酯(关东化学公司制)来制造。以下相同)1.7质量份、甲醇(和光纯药工业公司制、以下相同)98.3质量份的涂覆液的液槽内,使从液槽中提起的平膜真空干燥,将真空干燥后的膜束在128℃、60分钟的条件实施高压热水处理,将高压热水处理后的膜束进行真空干燥,由此得到平膜。

[0293] (比较例1)

[0294] 在涂覆液脱液后未实施高压热水处理和水浸渍,除此之外,与实施例1同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。其是相当于专利文献1的实施例1的多孔膜。

[0295] 真空干燥后的纤维束发生纤维粘连,在制作膜组件时从纤维束抽取纤维的操作中,产生以不损伤纤维的方式进行撕扯等需要小心注意的操作,因此,作业效率大幅降低。

[0296] (比较例2)

[0297] 在涂覆液脱液后未实施高压热水处理和水浸渍,除此之外,与实施例4同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。

[0298] 真空干燥后的纤维束发生纤维粘连,在制作膜组件时从纤维束抽取纤维的操作中,产生以不损伤纤维的方式进行撕扯等需要小心注意的操作,因此,作业效率大幅降低。

[0299] (比较例3)

[0300] 在涂覆液脱液后未实施高压热水处理和水浸渍,除此之外,与实施例6同样操作,得到中空纤维状的多孔膜。

[0301] 真空干燥后的纤维束发生纤维粘连,在制作膜组件时从纤维束抽取纤维的操作中,产生以不损伤纤维的方式进行撕扯等需要小心注意的操作,因此,作业效率大幅降低。

[0302] 针对实施例1~11和比较例1~3,将所得多孔中空纤维膜的(1)~(5)的测定结果示于表1。需要说明的是,表1中的“-”是指未测定的项目。

[0303] [表1]

	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5	实施例6	实施例7	实施例8	实施例9	实施例10	实施例11	比较例1	比较例2	比较例3
亲水化剂浓度 (wt%)	1.7	1.7	1.7	1.1	1.1	2.3	2.3	5	10	15	1.7	1.7	1.1	2.3
溶剂浓度	98.3	98.3	98.3	98.9	98.9	97.7	97.7	95	90	85	98.3	98.3	98.9	97.7
涂覆液的脱液	离心脱液	离心脱液	离心脱液	离心脱液	离心脱液	离心脱液	离心脱液	离心脱液	离心脱液	离心脱液	抽吸脱液	离心脱液	离心脱液	离心脱液
清洗处理	时间 (min)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	有无	有	有	无	有	无	有	有	有	有	有	无	无	无
	溶剂的浓度 (wt%)	-	15	-	15	-	15	15	15	15	15	-	-	-
	清洗时间 (min)	-	60	-	60	-	60	60	60	60	60	-	-	-
清洗液的脱液	方法	-	离心脱液	-	离心脱液	-	离心脱液	离心脱液	离心脱液	离心脱液	抽吸脱液	-	-	-
	时间 (min)	-	10	-	10	-	10	10	10	10	10	-	-	-
高压釜处理	有无	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	无	无	无
	温度 (°C)	128	128	-	128	128	128	128	128	128	128	-	-	-
	时间 (min)	60	60	-	60	60	60	60	60	60	60	-	-	-
	膜粘连	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	有	有	有
	内径 (µm)	273.7	273.7	273.7	274.7	272.3	272.3	275.6	275.6	275.6	274.5	273.7	274.7	272.3
	膜厚 (µm)	39.2	39.2	39.2	39.8	40.3	40.3	40.0	40.0	40.0	40	39.2	39.8	40.3
	离子的计数比 (T)	1.6	1.55	1.65	1.35	1.6	1.65	2.3	6.95	6.25	1.4	0.35	0.2	0.25
	透水量 (LMH)	278	302	288	310	285	288	224	101	15	288	273	298	265
	泡点 (MPa)	1.72	1.74	1.74	1.72	1.68	1.76	1.72	1.78	>1.8	1.75	1.71	1.69	1.74
	免疫球蛋白透过量 (kg/m ² /3hr@2bar)	7.1	8.3	7.3	5.9	8.6	8.5	-	-	-	9.1	7.95	7.35	8.4
	涂覆率 (%)	9.5	10	10	8.5	10.2	10.5	13.3	18.2	22.2	9.1	9.5	8.5	10.2

[0304]

[0305] 产业上的可利用性

[0306] 本发明的多孔膜可以在血浆分级制剂、生物药品等的纯化中适合地使用,在这一点上具有产业上的可利用性。